

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 25 Mai 1899, à 1 heure

PAR

Henri ELIAS

Né à Bucarest (Roumanie), le 17 juillet 1869

Ancien interne provisoire des Hôpitaux

Médaille de bronze de l'Assistance Publique

LA

TRANSPLANTATION DES TISSUS

Président : M. MATHIAS DUVAL, Professeur.

RETTERER, Agrégé.

Juges : MM. { THIÉRY, Agrégé.

DESGREZ, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1899

Année 1899

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 25 Mai 1899, à 1 heure

PAR

Henri ELIAS

Né à Bucarest (Roumanie), le 17 juillet 1869

Ancien interne provisoire des Hôpitaux

Médaille de bronze de l'Assistance Publique

LA

TRANSPLANTATION DES TISSUS



Président : M. MATHIAS DUVAL, Professeur.

RETTERER, Agrégé.

Juges : MM. { THIÉRY, Agrégé.

DESGREZ, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ HCTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	{ DEBOVE.
Anatomie pathologique.....	{ LANNELONGUE.
Histologie.....	{ CORNIL.
Opérations et appareils.....	{ MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	{ TERRIER.
Thérapeutique.....	{ POUCHET.
Hygiène.....	{ LANDOUZY.
Médecine légale.....	{ PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	{ BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.....	{ N.
	{ CHANTEMESSE.
Clinique médicale.....	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.....	{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques.....	{ GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	{ FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses.....	{ JOFFROY.
	{ RAYMOND.
Clinique chirurgicale.....	{ BERGER.
	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
Clinique ophtalmologique.....	{ TILLAUX.
Clinique des voies urinaires.....	{ PANAS.
Clinique d'accouchement.....	{ GUYON.
	{ BUDIN.
	{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
ANDRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BONNAIRÉ.	GILLES DE LA	MÉNÉTRIÉR.	VARNIER.
BROCA Auguste.	TOURETTE.	MÉRY.	WALLICH.
BROCA André.	HARTMANN.	ROGER.	WALTHER.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	WURTZ.
DELBET.	LEGUEU.	THIÉRY.	
DESGREZ.	LEJARS.		

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS ET A MES FRÈRES

Recevez ce bien faible hommage, comme
un gage de mon amour et de ma reconnaissance, pour tous les sacrifices que
vous vous imposez sans jamais vous
en lasser.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MATHIAS DUVAL

Membre de l'Académie de Médecine.

INTRODUCTION

C'est à mon vénéré maître, le Professeur Mathias Duval, que je veux adresser mes premiers remerciements, car c'est à lui que je dois les quelques connaissances d'histologie, qui m'ont permis d'entreprendre ce travail.

Je n'oublierai jamais, ni l'accueil bienveillant que M. Duval me fit dans son laboratoire, ni les leçons et les conseils qu'il me prodigua pendant le temps trop court que j'y ai passé. Mais au respect et à l'admiration que j'ai vouée au maître, il s'y ajoute encore la reconnaissance pour tous les encouragements et les marques de sympathie qu'il me montra dans des moments difficiles.

Je prie M. Féré qui a été l'inspirateur de ma thèse, de recevoir tous mes remerciements, et de me considérer comme un élève attaché et reconnaissant.

M. Ed. Retterer, comme chef du laboratoire d'histologie me donna les premières notions de cet art délicat et difficile. Je suis heureux de lui exprimer ici toute ma gratitude.

Pendant trois années d'externat j'ai eu le bonheur d'avoir pour maîtres :

MM. Renault et Jeanselme en 1^{re} année.

MM. Nélaton et Gérard-Marchant en 2^e année.

MM. Hirtz et Florand en 3^e année.

Tous ont contribué à augmenter mon bagage scientifique, et c'est de grand cœur que je leur envoie aujourd'hui mes remerciements.

Pendant trois ans j'ai été interne provisoire ; dans la première année les changements successifs et forcés, ne m'ont pas permis de rester autant que je l'aurais voulu auprès de mes maîtres.

C'est en cette année, que j'ai eu l'honneur de devenir l'élève de M. le professeur Tillaux. Quoique le temps qui m'a été donné de passer dans son service a été trop court, ses leçons si claires et si savantes, sont restées gravées dans ma mémoire, et me serviront toujours dans ma carrière future. Que M. le professeur Tillaux daigne recevoir l'expression de ma respectueuse affection.

A MM. Gouraud et Teissier, merci.

M. Labadie-Lagrave, par sa cordialité et par ses causeries toujours si instructives, m'a laissé des regrets, de ne pas être resté plus longtemps à ses côtés.

Enfin, M. Letulle pendant toute l'année que j'ai passée dans son service modèle de l'hôpital Boucicaut, comme interne provisoire, a su gagner tous nos cœurs par son affabilité et son humeur toujours charmante. Il nous a montré que l'on peut-être en même temps le maître et l'ami de ses élèves. Mon respect et ma reconnaissance ne s'en sont qu'accrus.

LA TRANSPLANTATION DES TISSUS

DÉFINITION

Paul Bert (1), définit ainsi la greffe animale :

« Il y a greffe, en premier lieu : quand une partie est détachée d'un animal et *transplantée* sur un autre, où elle continue à vivre, ou bien quand deux animaux sont accolés l'un à l'autre et réunis par des liens organiques, qui établissent entre eux une sorte de solidarité vitale ; il y a greffe en second lieu, lorsque chez le même animal, une partie complètement séparée de ses connexions les reprend ou en acquiert de nouvelles, cette séparation pouvant avoir été exécutée, soit d'un seul coup, soit en plusieurs temps ».

Telle est la définition donnée par Paul Bert. Ainsi comprise la greffe réunit un grand nombre de faits disparates. En effet :

1° On peut transplanter l'épiderme seul ou avec son

(1) *De la greffe animale*, Paris 1863. *Expériences sur la greffe animale*, Paris ; dans *Soc. philomat.* de 1864.

derme d'un individu sur un autre, ou sur une autre partie du corps du même individu : c'est la *greffe cutanée épidermique* ou dermo épidermique.

2° Deux animaux, maintenus accolés pendant quelque temps, peuvent rester unis si le point de contact de ces deux animaux est à vif par excision de la peau : c'est la *greffe siamoise*. C'est un cas à peu près analogue à celui qui survient à la main, lorsqu'après une plaie qui a mis les parties à vif, les doigts s'accolent et forment patte de canard.

3° Une dent extraite accidentellement de son alvéole, peut être réintégrée dans cette même alvéole et s'y greffer de nouveau ; la même chose s'est vue pour le nez ou pour les doigts, qui après une section nette ont pu être remis à leur place, et dans les deux cas, il y a eu greffe.

4° Enfin, on peut transplanter des fragments de tissu normal ou pathologique, adulte ou embryonnaire, dans le tissu cellulaire sous cutané, dans les organes ou les cavités séreuses des animaux. — Ce dernier cas, est le seul que j'étudierai dans cet ouvrage, et sous le nom de *transplantation des tissus*, je tâcherai de voir les différentes transformations que subissent les tissus ou fragments de tissus lorsqu'on les enclave sur un autre organisme.

DIVISION.

Pour permettre de mieux grouper les expériences similaires, je diviserai cet ouvrage en trois parties et

j'étudierai : dans la première partie ce que deviennent les tissus adultes transplantés; dans la deuxième partie ce que deviennent les tissus embryonnaires, et enfin dans la dernière ce que deviennent les tissus pathologiques.

Une fois ces faits exposés, je tâcherai d'en tirer des conclusions aussi générales que possible.

SORT DES TISSUS ADULTES

Au dire de *Schiff*, *Fontana* aurait déjà entrepris ces expériences de greffe, mais nous n'avons aucune donnée sur les résultats; ces expériences n'ayant pas été publiées.

C'est *Paul Bert* qui, en 1863, publia les premières observations de transplantation.

Dans ses expériences il opérait de deux façons; ou bien il greffait un organe complètement détaché et indépendant: c'est la greffe en un temps; ou bien il greffait un organe (queue ou patte) non encore séparé de son propriétaire, qui devenait ainsi le prisonnier de l'animal sur lequel on avait fait la greffe. Ce n'est que plus tard, lorsque la greffe était solidement fixée, que Paul Bert séparait par un coup de couteau l'organe de son premier propriétaire: c'est la greffe en deux temps.

Voici les résultats.

1) *Grefte sous cutanée*, de queues et de pattes de rat, introduites dans le tissu cellulaire d'un autre rat; greffe en deux temps.

PAUL BERT : Thèse de Paris, 1863, *De la greffe animale*.

Sur 14 expériences, il y a 6 greffes véritables. Dans un de ces cas positifs, on voit que la patte introduite a augmenté de volume, tout en gardant la même forme. Les os du squelette sont plus longs et plus épais, mais l'ossification est plus complète qu'à l'état normal, car les épiphyses sont soudées ce qui manque chez le rat; le ligament plantaire lui-même s'est ossifié. Les nerfs plantaires sont en voie de régénération. (Examen fait par Vulpian). Les fibres musculaires sont dégénérées.

2) *Grefte sous cutanée*, en un seul temps du rat sur rat.

La queue, complètement détachée d'un rat, est greffée dans le tissu cellulaire sous cutané d'un autre rat; là elle continue à grandir, aussi vite que si elle avait été à l'extérieur. A travers la peau, on sent la queue qui n'a pas d'adhérences, ni avec les parties profondes, ni avec les lèvres de la plaie.

3) *Grefte dans le péritoine* du rat, de cornes utérines et d'ovaires de ratte. En général ces organes se transforment en kystes purulents. Les cornes utérines, sous la pression intérieure, s'hypertrophient et subissent des modifications, qui les font ressembler à des matrices en gestation. Dans un cas, la matrice parasitaire recevait le sang des vaisseaux du testicule gauche, avec lequel elle avait contracté des adhérences assez intimes.

4) *Grefte dans le péritoine* du rat, d'une mâchoire supérieure d'un rat nouveau-né. Deux mois après l'animal étant sacrifié, montra l'organe entouré d'un kyste très épais et très vasculaire; les os de la mâchoire, avaient continué à croître, mais en présentant de grandes ano-

malies de forme ; en outre les dents n'ont pas été retrouvées.

En 1864, *Mantegazza* (1) implanta des fragments de divers organes : os, testicule, rate, intestin dans le tissu conjonctif sous cutané et dans la cavité péritonéale.

Goujon (2), en 1865, dans un but autre que celui qui nous préoccupe ici, (expérience pour la formation de l'os) fit une greffe de moëlle. Après avoir fracturé un segment long de 2 à 3 centimètres, de la diaphyse du fémur d'un lapin, obtint un petit cylindre de moëlle rouge parfaitement homogène. Un morceau de cette moëlle fut introduit sous la peau d'un lapin, l'autre dans la profondeur d'un muscle.

Le fragment sous cutané se résorba complètement ; au contraire, le fragment greffé dans le muscle, donna une petite tumeur, résistante et peu mobile, qui fut enlevée et examinée au microscope. La tumeur était constituée par un cylindre exagonal, dont l'intérieur était encore occupé par la moëlle, tandis que la périphérie était constituée par six lamelles osseuses très minces, ayant un centimètre de longueur.

Ollier (3) en 1867, dans un but analogue à celui de Goujon, c'est-à dire pour montrer la formation de l'os, mais au dépens du périoste cette fois, fit quelques expériences de transplantation, dont la place se trouve toute indiquée dans ce chapitre.

(1) MANTEGAZZA. *Physiologie expérimentale de la greffe animale*, Bruxelles, 1864.

(2) GOUJON. Thèse de Paris, 1866.

(3) OLLIER. *Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux* Masson, 1867.

Avant Ollier, *Duhamel*, en 1740, puis *Troja*, en 1775, et enfin *Flourens* (4) beaucoup plus tard en 1840, montrèrent que les os se régénéraient au dépens du périoste. Ces résultats étaient obtenus pour les premiers, par des observations de dégénérescence osseuse à la suite d'une nécrose, pour Flourens par des expériences consistant à enlever des fragments costaux, tout en laissant en place le périoste décollé ; aucun cependant ne fit de véritables greffes, consistant à transplanter des parcelles complètement indépendantes.

Ollier seul entreprit ces expériences dont une partie rentrent dans notre sujet. Il détacha le périoste de la face interne du tibia chez le lapin, sauf à la partie inférieure, où ce périoste restait adhérent. La partie libre était enroulée autour des muscles de la jambe, de manière à former un cercle, une spirale, un crochet plus ou moins régulier, et obtenait ainsi de l'os véritable, représentant la forme et la disposition du lambeau périostique.

Le périoste commence par s'épaissir, du cartilage se forme, puis du tissu osseux, d'abord homogène mais peu compact et qui ne tarde pas à se raréfier. L'os formé se creuse de vacuoles, qui par leur réunion forment un canal complet.

Dans d'autres cas, le périoste complètement détaché et transporté sous la peau, dans des régions éloignées du point d'origine, se greffe et s'ossifie, et donne des os complets, indépendants, vivant d'une vie propre, au milieu des tissus étrangers.

(4) FLOURENS. *Théorie expérimentale de la formation des os*, 1847.

Ainsi un lambeau du périoste tibial du lapin, introduit sous la peau du front, donne un os plus ou moins long, plus ou moins globuleux, selon que le périoste est maintenu étendu, ou qu'il s'est pelotonné.

Un lambeau de périoste du tibia pris sur le coq et transplanté au milieu de la crête, a donné un os hétérotypique gros comme une noisette.

Il est à remarquer, que dans ces expériences de greffe les résultats dépassent ceux qui ont été obtenus avec les autres tissus adultes. L'explication se trouve, dans la similitude qu'il y a entre le périoste, et surtout entre la couche profonde de ce périoste, et le tissu embryonnaire. En effet, la face profonde du périoste est formée par une couche de cellules jeunes, embryonnaires, *la couche ostéo-génique* d'Ollier; et c'est cette couche seule qui prolifère d'une façon très active. Nous verrons ultérieurement, que les tissus embryonnaires et fœtaux, greffés, continuent à se développer, quelquefois même d'une façon exagérée.

Van-Dooremal en 1873, *Goldzicher* et *Schwenninger* en 1876 font des greffes dans la chambre antérieure de l'œil du coq. On y plante des fragments de muqueuse labiale, de conjonctive, de cornée, de tissu nerveux, de muqueuse de la trompe d'Eustache, des poils et des follicules. Tous obtinrent des résultats; les épithéliums augmentaient en nombre et formaient quelquefois des kystes. Dans ces tumeurs ainsi produites le tissu conjonctif augmente les vaisseaux nourriciers existent venant de l'iris, et enfin les fibres musculaires lisses gardent

leur propriété physiologique et sont capables de mouvements péristaltiques.

Quelquefois même on voit sur les pièces implantées se développer des processus pathologiques; ainsi *Goldzicher* voit une hémorragie se produire sur une trompe d'Eustache implantée; de même Paul Bert auparavant avait vu un cal se développer sur un os fracturé.

Zielonko en 1874 plante des tissus dans le sac séreux dorsal de la grenouille. Les résultats sont très variables, suivant les tissus implantés. La cornée donne des résultats positifs, de même le muscle strié, qui présente une prolifération des noyaux; avec tous les autres tissus, les résultats sont négatifs.

Zahn (1) expose au Congrès de Genève de 1877, ses expériences de greffe, faites sur le lapin, dans le tissu cellulaire sous cutané, sous la conjonctive, dans la chambre antérieure de l'œil, dans la glande sous maxillaire, dans les reins, le testicule, l'appareil vasculaire.

Il plante des fragments de cartilage hyalin adulte, provenant des cartilages costaux. — L'inflammation n'était jamais considérable, la blessure guérissait sans suppurer, le tissu implanté restait à l'endroit voulu, mais jamais il n'augmentait de volume, par une prolifération de ses propres éléments. Il y avait bien à la périphérie une enveloppe, mais elle était formée par un tissu conjonctif de nouvelle formation; à l'intérieur de cette enveloppe les éléments cellulaires subissaient une dégénérescence grais-

(1) ZAHN. — *Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme.* Congrès de Genève 1877.

seuse, tandis que la substance intercellulaire semblait demeurer intacte.

Masse publie dans le *Montpellier médical* de 1881, puis présente au Congrès de chirurgie de 1885 ses résultats de greffe : « J'ai fait mes expériences, dit *Masse*, sur des rats blancs, un peu jeunes. Après leur avoir incisé la paroi abdominale, je leur ai introduit avec précaution dans le ventre, des segments de membre supérieur ou inférieur, des portions de queue, des lambeaux de peau enlevés à d'autres jeunes rats blancs qui venaient de naître. J'ai rapidement fait la suture, et mes rats se sont mis à courir et à manger, absolument indifférents au traumatisme qu'ils venaient de subir.

Je laisse les animaux en expérience environ deux mois et demi, et en ouvrant la cavité abdominale je trouve sur divers points du péritoine, sur le mésentère, sur les épiploons, des kystes à parois résistantes renfermant un suc caséeux et jaunâtre.

L'examen microscopique m'a montré que le contenu de ces kystes renfermait du pus, de la graisse, des cristaux, des cellules épidermiques, des poils ; on ne rencontre que peu de tissu conjonctif et élastique. Sur la paroi existaient même des petits poils ; en résumé ces tissus représentent le type du kyste dermoïde, ayant une analogie avec les tumeurs perlées de l'iris, qui ont pour origine les greffes consécutives à des traumatismes ».

Enfin, en 1888, *Pilliet* publia dans la revue de chirurgie, des observations analogues à la formation des tumeurs expérimentales.

Toujours dans ce même groupe, on peut placer les

expériences de M. *Ch. Féré* qui greffe les ergots de coq dans les appendices latéraux et la crête d'un autre coq, et obtient des productions tératomateuses. Comme ces productions n'ont pas été examinées au microscope, nous n'avons que peu de données sur la structure intime du tératome ainsi produit.

On a greffé, soit dans un but thérapeutique, soit dans un but physiologique des fragments glandulaires : du corps thyroïde, du pancréas, etc,

Nous n'avons pas des données certaines sur ce que sont devenues ces glandes ainsi transplantées. Mais il y a un fait acquis : lors de l'ablation du pancréas, lorsqu'on a greffé des fragments de ce même pancréas sur un animal, le diabète n'est pas survenu. Ceci nous prouve que le fragment greffé, a continué à vivre et à sécréter dans la circulation ce principe actif dont la nature est encore discutée.

Cette persistance n'a rien qui nous surprenne. Les cellules glandulaires à l'état normal meurent continuellement, pour renaître de leurs cendres. Elles sont toujours en voie de transformation, comme le sont les cellules de la couche ostéo-génique du périoste. Transplantées, ces cellules glandulaires doivent persister.

Nous voyons résulter des expériences qui précèdent, que les tissus adultes transplantés, en général persistent un temps plus ou moins long, en donnant lieu à la formation d'une tumeur qui contient encore des traces de l'ancien tissu implanté. C'est ainsi que l'os, le cartilage persiste, tandis que le muscle, par exemple, subit une dégénérescence plus ou moins accentuée, suivant le

temps plus ou moins long qui s'est écoulé depuis la greffe.

D'autres tissus, quoiqu'adultes, mais possédant encore des éléments en voie d'accroissement ou de transformation, continuent, même implantés, à se développer et quelquefois même, dépassent la limite de leur développement normal. Ainsi dans les pattes du rat, greffées par Paul Bert, le cartilage de conjugaison, non seulement continue à former de l'os nouveau, comme l'indique l'augmentation de volume du squelette de la patte, mais encore tout le cartilage se transforme en os, et l'épiphyse se soude à la diaphyse, chose qui n'existe pas chez le rat à l'état normal. De même le ligament plantaire de l'animal devient osseux.

Dans quelques cas, les tissus mous, comme le tissu conjonctif, le tissu musculaire, peuvent se développer aussi après transplantation, mais c'est l'exception; en général ces tissus s'atrophient et se résorbent après avoir passé par la dégénérescence graisseuse.

Toutes les fois que des résultats positifs ont été obtenus, une condition indispensable avait été observée: celle d'implanter les tissus sur un animal de même espèce; dans les cas contraires la matière, s'est éliminée par inflammation et suppuration.

SORT DES TISSUS EMBRYONNAIRES ET FŒTAUX

Paul Bert, toujours en 1853, avait tenté quelques essais de greffe embryonnaire ; il transplanta, ou bien des embryons, ou bien des utérus de rat contenant des germes dans leur intérieur. Dans les deux cas, les tentatives échouèrent. Voici ce que dit Paul Bert à ce sujet :

« C'est dans le but de voir se développer des embryons que j'avais introduit dans le péritoine, ces utérus et ces ovaires dont j'ai parlé plus haut. J'ai essayé aussi d'y greffer directement à nu, de jeunes embryons munis ou non de leur placenta et dans tous les cas j'ai échoué, les embryons ayant été écrasés par les mouvements de l'intestin et résorbés.

« Mais s'il ne m'a pas été donné de reproduire la greffe fœtale, j'ai voulu au moins tenter de prolonger, de forcer le fœtus à rester quelque temps dans la cavité utérine, après l'époque normale de l'accouchement. Ceci non plus ne m'a pas donné des résultats notables, car les fœtus sont constamment morts, au plus tard 58 heures après l'époque où régulièrement ils auraient du sortir. »

Zahn en 1877 après les tissus adultes, commença la

greffe des tissus foetaux, et les résultats furent surprenants.

« Avec le tissu embryonnaire, dit Zahn, tout changea. La vitalité des tissus embryonnaires était si grande que, en injectant dans la veine jugulaire externe d'un lapin, au moyen d'un tube de verre presque capillaire, du tissu cartilagineux morcelé dans du liquide amniotique, je constatai 50 jours plus tard la présence de deux noyaux cartilagineux hyalins, dans le tissu conjonctif entourant cette veine ; le plus grand des deux avait la grosseur d'un pois. Dans le poumon de cet animal et surtout à la surface, il se trouvait une certaine quantité de noyaux cartilagineux, légèrement bosselés. Ce cartilage était hyalin à la surface, tandis que l'intérieur était en partie calcifié ».

Il en est de même pour les germes implantés en d'autres endroits, et Zahn eut des succès en opérant même sur des animaux d'espèce différente, du chat ou lapin,

« On peut transplanter, sous les mêmes conditions, et avec succès du tissu osseux foetal, avec la différence que le tissu osseux contient un système vasculaire, fourni par les vaisseaux périphériques qui prolifèrent pour nourrir le fragment transplanté.

Si l'on transplante un organe en entier, le fémur, il continue à croître, en conservant à peu près sa forme, tout en s'accommodant à la forme de l'organe, dans lequel il a été introduit. En outre dans la diaphyse il se développe des exostoses, et sur l'épiphyse des enchondromes ».

Léopold, en 1881, a greffé sur des lapins des embryons de même espèce de deux centimètres et demi au plus. Il

a obtenu, soit de réactions inflammatoires soit un développement de tissu cartilagineux. Dans quelques cas, le cartilage fœtal a constitué des tumeurs assez volumineuses; des tumeurs secondaires se sont en outre développées à distance.

Mais c'est surtout à M. Ch. Féré, et à ses nombreuses expériences depuis 1893 jusqu'à aujourd'hui qu'on doit les résultats les plus concluants à ce sujet.

M. Féré (1) divisa en trois groupes ses expériences; il greffa :

- 1) Des embryons de poulet de 48 heures, au moment où ils étaient à peine différenciés.
- 2) Des embryons au 8^e jour.
- 3) Des embryons au 16^e jour et plus.

Nous examinerons les résultats obtenus avec les embryons à ces différents âges.

I. — EMBRYONS DE POULET DE 48 HEURES

Auguste Marie dans sa thèse inaugurale (Paris 1895; Recherches sur la question du cancer) publia les premières expériences sur les embryons de 48 heures, que je reproduis dans ce chapitre.

Rappelons nous d'abord l'état dans lequel se trouve un embryon de poulet vers la 48^e heure. Il possède de 5 à 6 millimètres de longueur, le canal neural est complété et prend une forme verticale sur la coupe, par suite du

(1) Ch. FÉRÉ. — Note sur le sort des blastodermes de poulet implantés dans les tissus d'animaux de la même espèce. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1895. — La famille tératoplastique. *Recue de Chirurgie*, 1895.

développement, relativement considérable, de la moëlle épinière sur les côtés.

De chaque côté du canal vertébral, on voit deux masses qui sont les protovertèbres; à cette époque l'embryon en possède de 15 à 16 paires.

La corde dorsale est très visible; on l'aperçoit sous le canal médullaire, sous forme d'une tige transparente.

Elle repose sur le feuillet interne. Entre ce dernier, et le feuillet externe, on distingue la lame latérale divisée en deux couches distinctes, entre lesquelles se trouve la cavité pleuropéritonéale. Enfin, le corps de *Wolff* et les deux aortes primitives existent déjà.

Ce qui intéresse notre sujet, c'est qu'avant le cinquième jour c'est-à-dire qu'avant la 120^e heure, il n'y a point de tissus distincts; ce n'est qu'à partir du cinquième jour que les différenciations histologiques commencent.

Voici maintenant ces expériences :

1^o) Un blastoderme de 48 heures est greffé sur le flanc d'un poussin de six semaines. Mort après deux jours d'inclusion. On retrouve les enveloppes foetales et l'embryon; les cellules ne se sont pas différenciées.

2^o) Greffe d'un blastoderme de 48 heures, sur un

Ch. Féré. — Tératomes expérimentaux *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1895, p. 515. — Greffes de blastodermes d'oiseaux sur des oiseaux adultes d'autres espèces. *Ibid.*, p. 520. Note sur la production expérimentale de tératomes. *Arch. d'anat., microsc.*, 1897, t. I, p. 193. — Note sur des greffes sous-cutanées d'yeux d'embryons de poulet, *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1897, p. 626. — Nouvelles expériences relatives aux inclusions foetales. *Ibid.*, p. 861. — Note sur la réaction des poulets aux greffes d'embryons, *Ibid.* 988. — Note sur l'évolution d'organes d'embryon de poulet greffés sous la peau d'oiseaux adultes. *Arch. d'anat. microsc.*, 1898, t. I, p. 417.

poussin de six semaines. Mort après trois jours d'inclusion.

On trouve à l'examen, une tumeur à contours indécis; elle contient des cellules indifférentes et les enveloppes embryonnaires.

3°) Greffe d'un blastoderme de 48 heures sur un poulet. Mort après cinq jours d'inclusion. A l'examen on trouve des amas de cellules indifférentes.

4°) Quatre greffes de blastoderme sur des poussins et des poules, restent incluses pendant onze jours. Sur les coupes de ces quatre tumeurs, on voit que la différenciation des cellules commence déjà. Ainsi il y a des coupes qui présentent une zone circulaire de cellules épidermisées. Ca et là des amas de fibres musculaires lisses se montrent au milieu de la coupe. Mais la plupart des éléments sont encore non différenciés; il y a des coupes entières qui sont occupées par un amas de cellules représentant l'embryon appendu aux enveloppes foetales.

Dans ce dernier cas, le porteur de la greffe tomba rapidement en cachexie et mourut.

5°) Greffe d'un blastoderme, sur le flanc droit d'un poussin.

Ablation après douze jours d'inclusion.

La tumeur n'offre rien de remarquable qu'une grande abondance de fibres musculaires lisses; les îlots qu'elles forment sont entourés de capsules conjonctives.

6°) Greffe de deux blastodermes de 48 heures sous la peau de l'aile droite et de l'aile gauche d'une poule. Ablation des tumeurs après quinze jours d'inclusion.

L'une de ces tumeurs présente un intérêt particulier,

à cause de la présence de cellules cartilagineuses embryonnaires qui se montrent sous la forme d'îlots, entourés par une couche composée de fibres élastiques, de cellules musculaires lisses et de cellules fixes du tissu conjonctif.

Il y a des îlots qui ne sont pas fermés en tous points ; par l'ouverture se fait un grand afflux de cellules mésodermiques, où l'on peut suivre la transformation des cellules du mésoblaste en cellules cartilagineuses. D'abord leur taille augmente progressivement, cependant que le protoplasma se retracte vers le centre de la cellule ; en même temps leur forme d'allongée qu'elle était s'arrondit ; finalement au milieu de l'îlot on trouve les grosses cellules cartilagineuses, dont le protoplasma s'est complètement retracté au centre de l'élément.

Quelquefois, en se retractant ainsi, il a laissé des travées adhérentes à la paroi de la cellule.

L'aspect clair, de la plus grande partie de l'élément cartilagineux, lui donne une fausse apparence de capsule que n'ont jamais en réalité, les cellules du cartilage chez l'embryon.

La substance fondamentale de ces îlots cartilagineux est homogène hyaline.

De nombreuses cellules cartilagineuses sont en voie de division.

7°) Greffe d'un blastoderme de 48 heures sur le flanc droit d'un poulet. Ablation de la tumeur après quinze jours d'inclusion.

Les coupes présentent comme particularité intéressante, la présence d'un grand nombre de capillaires san-

guins, communiquant les uns avec les autres de façon à former un réseau.

La paroi de ces capillaires est formée par des cellules plates; l'intérieur est occupé par des globules rouges nucléés.

Tout autour de ces vaisseaux, les fibres lisses forment des anneaux très développés.

Ces réseaux sanguins se rencontrent d'ailleurs immédiatement sous la couche de cellules épidermisées, et aussi dans la profondeur de la tumeur.

8°) Deux greffes de blastoderme sous la peau de la poitrine de deux jeunes poulets. Ablation après 16 jours d'inclusion.

Sur la plupart des coupes on note une abondante prolifération des cellules musculaires lisses du derme. En communication avec ces dernières s'étendent de véritables lames très larges de ces éléments, qui pénètrent dans la couche sous dermique.

Sur d'autres coupes, grande abondance de globules blancs mono-nucléaires qui dissocient les fibres du tissu élastique.

De place en place, de petits amas de globules rouges, non contenus dans un vaisseau, et formant des hématomes.

Enfin sur certaines coupes, on remarque beaucoup de fibres musculaires striées, les unes coupées transversalement, les autres longitudinalement. Ce dernier point prête à discussion, voici pourquoi :

Nulle part la tumeur en question, n'est limitée sur son pourtour par un bourrelet épidermique; il n'y a

donc pas de point de repère, et on est en droit de se demander, si les fibres musculaires striées en question, ne sont pas des fibres du peaucier, coupées par mégarde au moment de l'ablation de la tumeur.

9°) Greffe d'un blastoderme de 48 heures sur le flanc gauche d'un poulet. Ablation après dix-neuf jours d'inclusion.

La tumeur est envahie dans presque toute son étendue, par de nombreux globules rouges et par des lymphocytes.

Les hématies sont ou sorties des vaisseaux, ou bien ceux-ci ne sont pas encore formés partout. Les globules blancs forment des amas sous-jacents à l'épiderme.

10°) Greffe d'un blastoderme de 48 heures, sur le flanc d'un poulet mort après 21 jours d'inclusion.

La tumeur est peu intéressante: des fibres du peaucier ont été enlevées en même temps qu'elle.

Quelques fibres musculaires lisses se remarquent, mais elles se continuent avec celles de la peau.

11°) Greffe de deux blastodermes de 48 heures sur le flanc de deux poulets. Ablation des tumeurs après 22 jours d'inclusion.

Les tumeurs sont caractérisées par l'abondance du tissu élastique.

On y rencontre des cellules musculaires lisses, groupées sous forme de petits amas arrondis, séparés du reste de la tumeur par une coque de tissu fibreux.

Quelques fibres musculaires striées se voient immédiatement sous le derme, elles sont coupées les unes longitudinalement les autres transversalement.

Ces fibres striées semblent faire partie de la tumeur et ne pas venir des muscles du poulet, dont quelques fibres auraient pu être sectionnées par erreur.

Dans ces deux tumeurs, les invaginations épidermiques sont fréquentes.

Les vaisseaux sanguins sont excessivement nombreux dans le derme.

12°) Deux greffes de blastoderme de 48 heures. Ablation après 38 jours. Les tumeurs sont très petites, de la grosseur d'un grain de mil environ. Elles paraissent entourées d'une coque de cellules ectodermiques épidermisées. On remarque sur les coupes un grand nombre de fibres musculaires lisses. Mais ce qui est remarquable sur certaines des coupes, c'est la présence des fibres musculaires striées, isolées, coupées les unes obliquement les autres transversalement.

Ces fibres étant situées au centre même, et étant entourées par cette coque épidermique, paraissent appartenir à la tumeur elle-même, et non pas au peaucier de la poule; on ne peut cependant pas affirmer ceci d'une façon absolue.

13°) Greffe de deux blastoderms de 48 heures, sur deux poussins de six semaines. Ablation des tumeurs après 42 jours.

Dans les deux tumeurs on trouve une grande abondance de fibres élastiques; les cellules mésodermiques sont envahies, assez loin du derme, par des fibres musculaires lisses, formant de larges placards.

Une capsule de cellules épidermisées existe tout autour de la tumeur, formant capsule et interrompue seulement aux points où les vaisseaux du poulet pénètrent pour

apporter la nourriture aux éléments constitutifs de la tumeur.

14°) Greffe d'un blastoderme de 48 heures. La tumeur est en partie résorbée. Inclusion de 150 jours.

La tumeur mesure un demi centimètre dans tous les sens. Les coupes faites dans les deux sens, montrent que la tumeur est entourée par une zone de cellules épidermisées. Beaucoup de cellules de cette couche présentent un protoplasma vacuaire. Sous le derme se voient des trainées de cellules mésodermiques, au sein desquelles on aperçoit des vaisseaux de nouvelle formation, contenant de nombreux globules rouges. Le tissu musculaire lisse se présente là sous une forme membraneuse, c'est-à-dire que les fibres musculaires lisses sont placées les unes à côté des autres et sur une seule rangée.

15°) Dernièrement M. Féré (1), a présenté une note à la société de biologie sur quelques nouvelles tumeurs consécutives à l'inclusion de blastodermes de 48 heures.

Ces tumeurs après deux mois sont arrivées au volume d'une lentille. A travers la peau (la greffe n'ayant pas subi l'ablation) elles présentent une coloration noirâtre.

Une de ces tumeurs, consécutives à une greffe du 10 mars 1897 fut enlevée le 4 mai de la même année; elle était d'une constitution assez complexe. Sa coloration noire, qui avait tant intrigué, était due à la présence de petites plumes noires.

Nous voyons de ces expériences plusieurs faits :

D'abord; dans presque tous les cas, les blastodermes se

(1) Ch. FÉRÉ. Note sur la persistance des tératomes expérimentaux et sur la présence de plumes dans les tumeurs. *Bul. Soc. biologie*, 1898.

sont développés et ont donné naissance à des tumeurs. Les tumeurs augmentaient pendant 20 à 25 jours puis restaient stationnaires et enfin commençaient à regresser pour se résorber tout-à-fait. Ainsi la tumeur de l'expérience 12°) après 38 jours d'inclusion n'a plus que le volume d'un grain de mil. La tumeur de l'expérience 14°) est en partie résorbée après 50 jours. Dans toutes ces expériences, la greffe était faite sur des animaux très jeunes. M. Féré a montré que lorsqu'on emploie à ce sujet, non plus des poussins, mais des poules un peu âgées, on peut obtenir des tumeurs ayant une durée de trois ans et plus. Une de ces tumeurs avait au mois de novembre 1897, trente-trois mois d'existence, et elle persiste encore aujourd'hui.

Un deuxième point à examiner est celui de savoir si des différentes cellules constituant l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme du blastème de 48 heures, quelles sont les cellules qui persistent et continuent à se développer.

Nous voyons que dans toutes ces tumeurs, il n'y a que des fibres musculaires lisses, quelquefois du cartilage, du tissu conjonctif des vaisseaux et c'est tout. Or tous ces tissus proviennent du mésoderme, qui seul a persisté et même s'est transformé dans le tissu greffé. Pourquoi le mésoderme seul et non pas les deux autres tuniques ? Je n'en sais rien. Peut-être cela tient-il à une question de circulation : les éléments du mésoderme ayant besoin d'une circulation moins nourrie que l'ectoderme ; mais ce n'est là qu'une supposition.

Dans les diverses expériences précédentes, *Auguste*

Marie, parle des fibres musculaires striées qu'il aurait trouvées dans plusieurs tumeurs. Il émet cependant des doutes sur l'origine de ces fibres, et il craint qu'elles ne viennent, des fibres musculaires souscutanées du peaucier de l'animal qui subit la greffe.

Je partage tout à fait cette opinion, car dans toutes les coupes que j'ai faites, et dont je parlerai plus bas, j'ai jamais rencontré des fibres musculaires striées.

II. — EMBRYONS DE POULET AU 8^e JOUR (1)

Etant interne provisoire à Bicêtre, mon maître M. Féré, à qui j'adresse de nouveau l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance, me fit l'honneur de m'associer à une partie de ses travaux concernant ces greffes embryonnaires.

Dans ces nouvelles expériences, ce n'est plus des blastodermes de 48 heures qui furent greffés, mais bien des segments d'embryon arrivés au 8^e jour de leur développement,

Ces embryons déjà volumineux, présentaient à la partie antérieure deux vésicules saillantes noires, tranchant avec le restant du corps d'un blanc jaunâtre : ces deux vésicules noires constituent les yeux de l'embryon; elles sont tellement proéminentes qu'il était facile avec des ciseaux courbes, de les énucléer sans entraîner des parcelles des tissus environnants.

(1) FÉRÉ et ELIAS. Note sur l'évolution d'organes d'embryons de poulet greffés sous la peau d'oiseaux adultes. *Arch. d'Anat. microsc.* 1898.

Les yeux ainsi isolés, étaient greffés sous la peau d'une poule, contenant déjà la plupart du temps d'autres greffes antérieures.

L'autre fragment de l'embryon, et le plus grand était à son tour décapité et introduit sous la peau d'une autre poule ou quelquefois de la même qui avait déjà reçu la première greffe.

Dans les deux cas des tumeurs se développaient.

Nous examinerons d'abord le premier cas :

A. — GREFFE D'YEUX

Nous avons vu que l'œil est tellement saillant au 8^e jour, qu'il est facile avec des petits ciseaux courbes de le détacher de la tête de l'embryon, et de le détacher seul, sans entraîner d'autres fragments de l'ectoderme du voisinage. Cette précaution a son importance pour l'explication des faits qui vont suivre.

Dans la même greffe on mettait 6 à 8 de ces yeux ; le tout faisait sous la peau une saillie assez volumineuse, comme celle d'une noisette. Un point de suture avec du crin de Florence et un peu de collodion maintenait le tout en place. Au bout de 4 à 5 jours survenait la cicatrisation de la peau.

Pendant les premiers jours, il y a une augmentation de volume de la pièce greffée par réaction inflammatoire. La pièce reste cependant molle et dépressible ; puis au bout de quelques temps le volume de la pièce greffée diminue un peu, mais sa consistance commence à chan-

ger ; elle devient dure, présente des aspérités facilement senties à travers la peau.

Ces tumeurs furent enlevées à des époques différentes ; après un mois, six semaines, un an, seize mois. Pour toutes j'ai employé la même technique c'est-à-dire :

Les pièces fraîches étaient fixées pendant quelques jours dans du Kleinenberg azotique dilué au tiers ; puis durcies à l'alcool et enfin montées sur paraffine pour avoir des coupes en série.

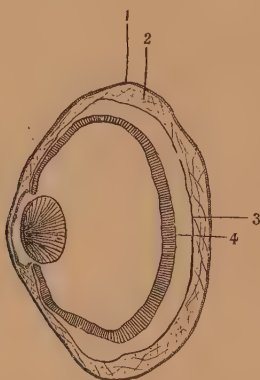


FIG. I. — Coupe oblique d'un œil d'un embryon de huit jours. 1, ectoderme ; 2, tissu conjonctif mésodermique, intermédiaire entre la paroi du crâne et la rétine, qui donnera naissance à la scélérotique cartilagineuse ; 3, couche pigmentée, 4, rétine. En avant le cristallin. L'iris et la cornée ne sont pas encore formés.

Les coupes ont été colorées à l'hématoxyline vieille et au picro-carmin.

Avant d'examiner, ces différentes tumeurs je donne un dessin qui représente la structure de cet œil embryonnaire au moment où il est introduit sous la peau :

La coupe est un peu oblique ; elle est faite sur un œil

en place dans son orbite. Nous voyons à la périphérie, l'ectoderme qui forme une couche continue, justement à cause de l'obliquité de la coupe qui n'a intéressé, que la partie saillante de l'œil, sur le reste de l'extrémité céphalique de l'embryon.

Au dessous de cette première couche, se trouve une deuxième couche de tissu conjonctifs, mésodermique très lâche. Cette couche n'est pas encore différenciée ; c'est là et au dépens de cette couche que se développera plus tard la sclérotique. En dedans du mésoderme, on voit une couche continue de cellules pigmentaires qui donne aux deux vésicules optiques leur couleur noire. Enfin tout a fait en dedans, la rétine formant une couche très épaisse, et le cristalin, sur lequel on distingue facilement les deux couches des cellules, les unes aplaties, les autres très hautes formant de véritables fibro-cellules. La cornée et l'iris ne sont pas encore formés.

Sauf la couche de tissu conjonctif lâche, qui ne représente que le quart ou même le sixième de l'œil, et qui est d'origine mésodermique, tout le reste c'est-à-dire, les trois quarts sont des dérivés de l'ectoderme ; cette constatation a son importance car nous verrons que, dans les tumeurs expérimentales c'est le contraire qui arrive, et que ce n'est que le mésoderme qui se conservera seul ou à peu près.

Si l'œil au lieu d'être extirpé et greffé, avait continué à se développer dans les conditions normales, il serait arrivé à avoir la forme et la structure données dans la figure suivante.

Tous les éléments ont augmenté de volume, leurs rapports réciproques n'ont pas changé, mais un nouvel élément est apparu. Dans la couche conjonctive, où il n'y



FIG. 2. — Coupe antéro-postérieure de l'œil d'un poussin éclos depuis vingt-quatre jours. — 1, sclérotique cartilagineuse; 2, couche pigmentée; 3, rétine plissée (dessin à la chambre claire).

avait rien de spécial chez l'embryon de 8 jours, il s'y est différenciée une couche presque continue et assez épaisse de cartilage hyalin. Ce fait devrait nous faire prévoir déjà ce que nous allons trouver dans nos tumeurs tératogènes. En effet, dans toutes les expériences précédentes seuls les éléments en voie de transformation proliféraient dans la greffe. Dans les pattes du rat greffées par Paul Bert, c'est le cartilage de conjugaison qui continue à évoluer, dans le périoste d'Ollier c'est la couche ostéogène qui forme encore de l'os.

Dans les yeux de nos greffes, ce n'est pas le cristallin,

ce n'est pas la couche pigmentée, ce n'est pas la rétine qui vont proliférer, puisque dans l'œil adulte ces éléments ont les mêmes caractères que dans l'œil embryonnaire. Il n'en est plus de même pour la couche mésodermique. Celle-ci au 8^e jour est en pleine transformation. Les éléments vont d'abord se différencier pour former une sclérotique conjonctive, puis ce dernier tissu va se changer en cartilage.

En effet, en faisant des coupes de l'œil embryonnaire au 9^e, au 10^e et au 11^e jour j'ai vu que :

a) Au 10^e jour la sclérotique est différenciée, mais elle ne présente encore aucune trace de cartilage;



FIG. 3. — *Tumeur jeune enlevée un mois après la greffe.* — 1, Cartilage hyalin; 2, fibres musculaires; 3, tissu conjonctif (dessin à la chambre claire).

b) Au 11^e jour seulement apparaissent les premiers noyaux cartilagineux.

Et maintenant cette constatation faite, on peut prévoir que dans notre greffe, si des cellules prolifèrent, ce seront

ces cellules mésodermiques dont l'évolution sera dirigée vers la formation de cartilage.

Voici maintenant l'examen des tumeurs.

1) Greffe embryonnaire, sous cutanée, contenant quatre paires d'yeux. La tumeur est enlevée un mois après la greffe.

Pour mieux fixier la tumeur, je l'ai coupée en deux, avant de l'introduire dans le liquide de Kleinenberg. Au moment de la section, la tumeur présentait plusieurs kystes remplis d'un liquide visqueux, transparent, qui s'écoula au moment de la section.

La coupe montre la présence de 8 cavités, plus ou moins déformées par pression réciproque. Leur volume paraît être différent, mais il faut se rappeler que la coupe n'a pu intéresser tous les kystes, au niveau de leur plus grande courbure. Si on examine les différentes coupes de la même tumeur, on voit alors ces cavités changer tour à tour de volume ; les grandes diminuent, les petites augmentent, et tout compte fait, elles paraissent avoir à peu de chose près, les mêmes dimensions.

Les kystes sont vides, car leur contenu s'est écoulé à la section de la tumeur, ou s'il en reste des traces, le liquide parfaitement homogène n'a pas été révélé par les réactifs colorants.

La paroi du kyste est formée d'une couche de cartilage hyalin. Cette capsule est parfois complète et continue, d'autres fois au contraire elle est interrompue, ou même complètement remplacée, par une couche de cellules rondes embryonnaires en voie de transformation.

Tous les kystes sont entourés d'une couche assez dense de tissu conjonctif et de fibres musculaire lisses.

Entre les kystes, il y a du tissu conjonctif plus lâche avec des vaisseaux et quelques nodules cartilagineux erratiques.

Aucune trace de produits épithéliaux.

Le pigment a complètement disparu.

Si nous comparons cette tumeur avec les organes transplantés au moment de la greffe, nous constatons que :

1° Le pigment a disparu, sans laisser de trace.

2° Tous les tissus épithéliaux ectodermiques se sont résorbés.

3° Les tissus mésodermiques seuls ont persisté et se

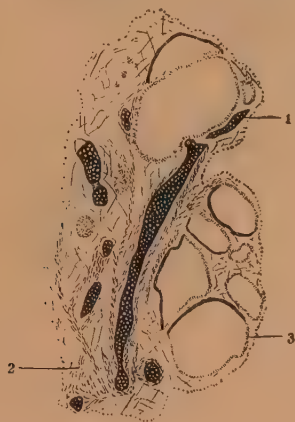


FIG. 4. — *Tumeur jeune, enlevée six semaines après la greffe.* — 1. Cartilage ; 2, fibres musculaires-lisses ; 3, kystes dont la paroi est en partie cartilagineuse, (dessin à la chambre claire).

sont développés, la paroi cartilagineuse des kystes représentant la sclérotique du globe oculaire.

II) Greffe embryonnaire, faite sous la peau d'une poule. Inclusion de cinq paires d'yeux. Ablation de la tumeur 6 semaines après la greffe.

Même constitution que pour la tumeur d'un mois. Des kystes vides à paroi mi-partie cartilagineuse, mi-partie embryonnaire celluleuse en voie de transformation. Les fibres musculaires en grande abondance for-



FIG. 5. — *Tumeur vieille d'un an.* — 1, cartilage hyalin ; fibres musculaires lisses ; 3, tissu conjonctif lâche ; 4, tissu fibreux, (dessin à la chambre claire).

ment des cercles autour des kystes. Des vaisseaux dans le tissu conjonctif.

Comme pour la précédente, pas de production ectodermique, pas de pigment.

Au centre de la tumeur, une longue couche de carti-

lage hyalin, n'appartenant pas à la paroi des kystes, et par conséquent n'ayant pu se développer au dépens de la sclérotique.

Ce cartilage de même que les autres nodules cartilagineux erratiques et extrakystiques, doivent appartenir aux cellules de la base du crâne, qui malgré toutes les

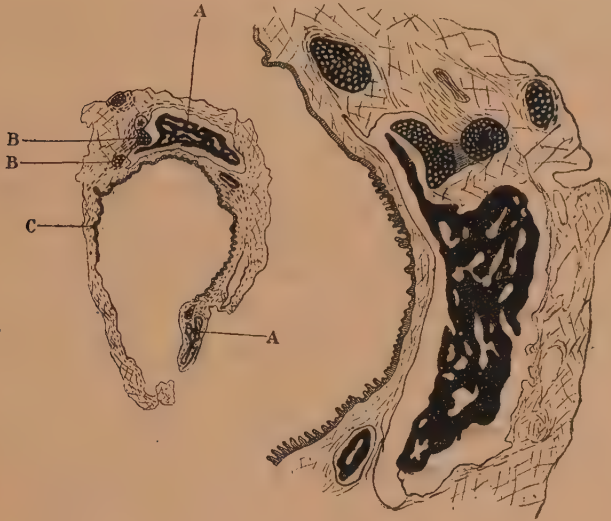


FIG. 6. — Tumeur vieille de 16 mois. — A gauche, coupe totale montrant les dispositions du kyste ; A, plaques osseuses ; B, cartilages ; C, épithélium stratifié. A droite, segment de la coupe précédente grossi, (dessin à la chambre claire).

précautions prises, ont suivi le globe oculaire au moment de son énucléation.

III) Greffe embryonnaire d'yeux. Inclusion sous cutanée. Ablation après un an.

La tumeur très volumineuse, est coupée en quatre. Le dessin ne représente que le quart de la tumeur. Les

mêmes dispositions déjà vues se retrouvent ici. Il y a toujours des kystes, mais ils sont petits, comme étran-glés par l'accroissement des tissus environnants; le cartilage prend des proportions gigantesques, et forme presque à lui seul toute la tumeur.

IV) Greffe embryonnaire d'yeux. Ablation de la tumeur 16 mois après l'inclusion.

La tumeur présentant dans son épaisseur quelques nodules indurés, est préalablement soumise à la décalcification.

A gauche, la figure montre la coupe d'ensemble de la tumeur. Sa forme est celle d'un grand kyste, unique, ovoïde, à paroi plus épaisse au niveau de la grosse extrémité. Dans l'épaisseur de cette paroi nous retrouvons le tissu conjonctif très dense et les fibres musculaires lisses entourant des nodules, les uns cartilagineux les autres osseux.

En nous reportant sur la figure de droite, qui donne les détails, nous voyons au centre une grande plaque osseuse aréolaire, enchassée dans une sorte d'alvéole qui lui sert d'écrin. A côté il y a deux nodules cartilagineux unis par du tissu conjonctif très dense, et dans l'intérieur d'un de ces nodules, une plaque osseuse étoilée analogue aux points d'ossification des épiphyses.

Mais dans cette tumeur, un nouveau fait apparaît que nous n'avons pas encore observé, c'est qu'à la face interne de la paroi du kyste, il y a une couche continue d'épithélium stratifié, qui sur certains points se plisse de façon à former des saillies analogues aux villosités.

B. — GREFFE D'EMBRYONS DÉCAPITÉS

Le 20 octobre 1897, M. Féré a montré à la Société de biologie une poule qui avait reçu le 6 juillet (105 jours d'inclusion) un embryon décapité, (au 8^e jours de son développement) de chaque côté de la poitrine.

On trouvait sur le flanc droit de la poule, une masse irrégulière, qui avait la consistance d'un os sur certains points, plus molle ou même kystique sur d'autres.

Cette masse avait trois centimètres de longueur sur deux de largeur.

A son pourtour on sentait des saillies irrégulières, de consistance osseuse et en dedans on trouvait sans la peau, une petite masse osseuse, isolée, qu'ayant la forme et la consistance d'un petit os long. Ce petit os qui avait douze millimètres le 14 août, en possédait dix-huit le 20 octobre.

Au côté gauche, la greffe s'est complètement résorbée.

C. — GREFFE D'EMBRYONS ENTIERS DE 8 JOURS.

La même poule, avait reçu, dans les appendices, sous auriculaires, le 20 août 1897 deux greffes d'embryons entiers de 8 jours.

Il s'est développé de chaque côté, des tumeurs saillantes, mesurant dix-huit millimètres de diamètre à droite, vingt millimètres à gauche.

Ces deux tumeurs étaient irrégulières et garnies d'as-

pérités. La tumeur de gauche fut examinée 75 jours après la greffe ; l'animal qui n'avait pas souffert des premières greffes, ayant succombé à la suite de nouvelles expériences.

La tumeur a été coupée après décalcification. La coupe n'intéresse que le quart de la tumeur.

Ici les éléments introduits sont beaucoup plus complexes que dans la greffe d'yeux ; et c'est bien difficile de savoir la part qu'ont pris les différents éléments de l'embryon à la constitution de la tumeur.

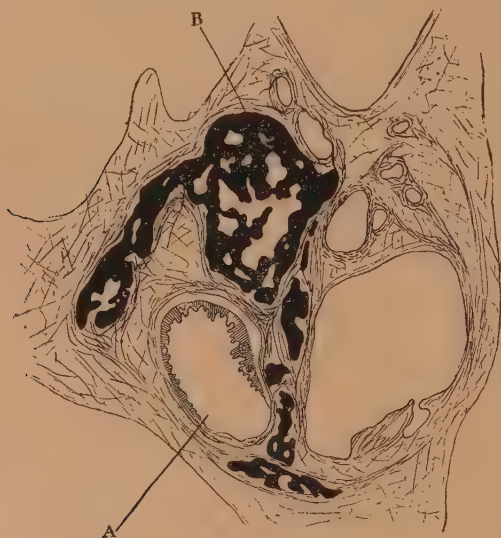


FIG. 7. — *Fragment de tumeur développée dans l'appendice sous-auriculaire.* — A, kyste à parois à épithélium cylindrique ; B, masse osseuse.

Néanmoins, nous reconnaissons des kystes de volume variable, plus au moins déformés, mais leur paroi est simplement fibreuse ; nul trace de cartilage. Un de ces

kystes est tapissé d'une couche de cellules cylindriques, et même sur un point de cet épithélium, se voit une lumière circulaire tapissée d'une couche unique de cellules hautes ; c'est bien l'ouverture d'une glande. L'aspect de ce kyste fait croire à une origine endodermique ; c'est l'ancien intestin plus ou moins altéré de l'embryon.

Au milieu, une masse osseuse irrégulière, fenêtrée, poussant deux prolongements, comme deux pattes, et embrassant la cavité kystique à épithélium. C'est peut-être une trace de la colonne vertébrale et des membres inférieurs.

Nule trace de cartilage.

Toutes les cavités kystiques et les différentes productions osseuses, sont entourées d'une zone de tissu conjonctif très dense et de nombreuses fibres musculaires lisses, le tout baignant dans du tissu conjonctif lâche, à côté des vaisseaux.

III. — EMBRYONS DE POULET DE 12 A 15 JOURS.

Les embryons possèdent déjà des plumes et sont doués de mouvements très énergiques.

Dans 17 cas de greffe, tous les embryons s'éliminaient immédiatement ou bien étaient résorbés en quelques semaines ; un cas cependant ne s'est résorbé qu'après 7 mois. Aucune de ces greffes n'a laissé de trace.

Il est bien difficile de tirer des règles immuables de ces quelques expériences ; cependant il m'a semblé que :

- 1) Les tissus très jeunes (Embryons de 48 heures) persistent quelque temps.

2) Les tissus très avancés dans leur développement (Embryons de 12 à 15 jours) s'éliminent ou se résorbent d'emblée.

3) Les tissus en cours de développement seuls (Embryons de 8 jours) persistent sans se résorber. Et alors, nous voyons pour les embryons, ce que nous avons vu pour le tissu adulte, c'est-à-dire qu'une partie du tissu greffé seule continue à croître, non pas parce qu'elle appartient à tel ou tel organe, mais seulement parce qu'au moment de la greffe, le cycle de ses transformations n'était pas encore révolu, et que ce tissu réclame ses transformations successives, même si ses conditions d'existence ont été bouleversées.

C'est ainsi que dans l'œil d'embryon que nous greffons, tous les éléments sont embryonnaires; mais le cristallin au 8^e jour est le même que celui au 20^e ou après l'éclosion; le pigment et la rétine de même. Ces tissus sont déjà au 8^e jour, pour ainsi dire, adultes; ils sont complets ils vont rester tels quels, leur évolution est finie. Transplantés, ce sont des parasites, ils meurent, leurs éléments épuisés n'ayant plus assez d'énergie pour une nouvelle vie. Mais la sclérotique n'est pas encore formée; nous savons comment elle va se constituer. Des cellules du mésoderme, intermédiaires entre l'orbite et la rétine vont se différencier, et formeront une membrane conjonctive, puis cartilagineuse. Ces cellules mésodermiques donc remplissent bien les conditions requises. Elles sont bien embryonnaires puisqu'à l'état normal elles auront à partir du 8^e jour encore deux phases à parcourir. Ces cellules donc, et ces cellules seules greffées vont vivre et

vont essayer de compléter leur évolution. Elles réussiront du reste puisque dans nos coupes nous trouvons cette sclérotique, sous la forme de la paroi cartilagineuse des kystes.

Pour les embryons, comme pour les tissus adultes, il faut opérer sur des animaux de même espèce. En employant des animaux d'espèce, même voisine, on n'obtient pas de résultat positif.

M. Féré (1) greffe des embryons de canard sur des poules et des pigeons; des embryons de poulet sur des canards et des poules, et dans aucune de ces greffes, il ne se développe des tumeurs. L'expérience la plus positive est la suivante :

Sur un poulet, M. Féré greffe en série sur le thorax, neuf embryons de poulet sur le côté droit et neuf embryons de canard sur le côté gauche, tous ayant moins de 72 heures. On retrouve trois petites tumeurs formées par les greffes de poulet, tandis que sur la ligne des greffes de canard, il n'y a *qu'une légère tuméfaction*.

(1) Ch. FÉRÉ. — Greffes de blastodermes d'oiseaux sur des oiseaux adultes d'autres espèces. *Bul. Soc. biologie*, 1896.

SORT DES TISSUS PATHOLOGIQUES.

Les expériences faites, la plupart du temps avec le cancer, tentaient de démontrer la possibilité de l'inoculation cancéreuse. On voulait obtenir non seulement une tumeur locale, mais aussi une généralisation de la tumeur. La question ainsi comprise sortirait de notre cadre; ce serait par exemple, comme si l'on greffait une plaque de Peyer typhique, et qu'ensuite on impute au tissu de cette plaque, tous les accidents ultérieurs. On comprend facilement que dans ce cas les accidents seraient de deux sortes; les uns seraient dus à la transformation de cette plaque de Peyer, les autres bien plus nombreux et bien plus divers, seraient dus aux bacilles typhiques introduits en même temps que le fragment de tube intestinal.

De même dans ces greffes de tumeurs pathologiques, la partie qui me concerne, est de savoir ce que devient cet amas de cellules anormales lorsqu'il est transplanté. L'autre point, celui dont je ne m'occuperai point serait de savoir si, en même temps que ces cellules bien visibles, on n'introduit pas d'autres éléments, qui seraient pour le

cancer, ce que le bacille typhique était pour la plaque de Peyer, dont nous parlions tout-à-l'heure ; et au cas où ces agents existeraient, quelle serait leur part d'action dans la greffe ? Mais reprenons le premier point :

Les expériences ont donné des résultats très variables ; positifs chez les uns, négatifs chez les autres, sans savoir bien pourquoi ces discordances.

Alibert essaya sur lui, heureusement sans succès, la greffe du cancer.

Peygritehe, en 1774, injecta du suc carcinomateux à un animal, et sans résultat.

Langenbeck en 1839, prit une tumeur encéphaloïde de l'humérus d'un jeune homme, la tritura et après l'avoir mélangée à 250 grammes de sang défibriné, l'injecta dans les veines d'un chien.

L'animal fut sacrifié 63 jours après l'inoculation, et dans le poumon on trouva deux à trois petites tumeurs, du volume d'une lentille. « Au microscope ces tumeurs présentaient des cellules cancéreuses ».

Cette expérience n'est donnée que dans un intérêt historique, car :

1° L'injection de suc ne constitue pas une véritable greffe.

2° Nous n'avons aucune notion sur le sort de la partie injectée dans les veines.

3° Les petites tumeurs du poumon sont sujettes à caution quant à leur nature cancéreuse ; ou même véritablement cancéreuses, quant à leur origine.

Follin et Lebreton, en 1848, injectèrent de même le suc d'une masse cancéreuse de la mamelle, triturée et diluée,

dans les veines d'un chien. Ils ont obtenu de « petites tumeurs composées de cellules cancéreuses » dans les poumons, le foie et le cœur.

Ch. Legros qui fit les mêmes expériences sur le lapin, n'a obtenu aucun résultat semblable.

Goujon, en 1866, dans sa thèse, donne le résultat de trois greffes cancéreuses :

1° Un fragment d'un encéphaloïde du testicule, est introduit sous la peau d'un rat blanc. Deux mois après, l'animal est sacrifié, et à la place de la greffe on ne trouve que du tissu cicatriciel; toute la pièce s'était résorbée. Dans la poitrine cependant il y avait une tumeur qui comprimait le poumon mais rien ne prouve que cette tumeur était due au fragment greffé.

2° Un fragment gros comme une tête d'épingle, d'une tumeur encéphaloïde, est introduit sous la peau de la région cervicale d'un cochon d'Inde.

L'animal meurt après 25 jours. On trouve au point greffé, une tumeur bilobée, du volume d'un pois, faisant saillie sous la peau.

Au microscope, les cellules étaient de même forme que celles du fragment greffé.

3) Un fragment de tumeur cancéreuse, est introduit sous la peau de la cuisse d'un lapin. L'animal est mort en trois jours à la suite de la formation d'un phlegmon. On ne trouva rien à l'autopsie.

Zahn (1) en 1877 prit des fragments d'un enchondrome du maxillaire supérieur d'une vieille femme, et

(1) ZAHN. Sort des tissus implantés dans l'organisme. *Congrès de Genève* 1877.

les introduisit dans la chambre antérieure de l'œil et dans le courant circulatoire de plusieurs animaux.

Voici les résultats obtenus chez deux animaux, sacrifiés 80 jours après la greffe :

Chez tous les deux, les morceaux introduits dans la chambre antérieure de l'œil se sont complètement résorbés ou a peu près. L'examen microscopique de quelques restes, nous montre que les cellules cartilagineuses ont subi une dégénérescence graisseuse complète. La substance intercellulaire se désagrège, en forme de fibrilles, qui à leur tour se décomposent en petites gouttelettes graisseuses. Tout autour se placent de petites cellules rondes embryonnaires, et quelques cellules pigmentées, venant probablement de l'iris.

Dans le poumon de l'un des deux lapins, se trouvaient deux petits morceaux de cartilage, se comportant de même façon que celui de la chambre antérieure; tandis que chez l'autre animal, un noyau cartilagineux avait grossi, sa structure histologique était restée la même et les cellules étaient en prolifération.

Schweninger, en 1887, a vu des fragments de tumeur, greffés dans le tissu sous cutané des animaux, continuer à vivre et même à augmenter de volume.

Klebs en 1888, après avoir introduit des fragments de carcinome, dans la cavité péritonéale des rats, a trouvé ces fragments souvent augmentés de volume après trois à 180 jours; il n'observa jamais de généralisation.

Vers la même époque se placent des expériences positives faites d'un animal à un autre de même espèce.

Wehr, en 1889, du chien au chien, *Pfleifer et Moreau* de

la souris à la souris, *Hunau et Eiselberg*, en 1891, du rat au rat.

Dans ce dernier cas, une tumeur spontanée s'étant développée sur un rat, un fragment de cette tumeur fut transplanté dans la cavité péritonéale d'un autre rat, et donna naissance à une tumeur. C'était un *fibro sarcome*.

En regard de ces résultats, on peut placer les résultats contemporains mais négatifs, de *Senger, Senn, Villemain, Shattock et Ballance*.

En 1891, *Cornil* présenta à l'académie de médecine deux observations de greffes cancéreuses faites sur une femme :

1) Une femme atteinte d'une volumineuse tumeur du sein, fut opérée et un fragment de la tumeur enlevée, a été inséré dans la mamelle du côté opposé, parfaitement saine avant la greffe.

Pendant les premiers jours on n'observa rien; la peau s'était cicatrisée par première intention, sous trace d'inflammation; mais bientôt on sentit, dans la profondeur un nodule induré, qui grossit et enfin atteignit le volume d'une amande. Il fut enlevé à ce moment.

Les deux tumeurs, présentaient à l'examen microscopique la même structure; il s'agissait d'un sarcôme fasciculé formé de longues cellules fibro-plastiques en faisceaux entrecroisés.

La greffe offrait une très grande quantité de cellules en karyokynèse, comme cela à lieu dans les tumeurs en

(1) CORNIL. — Greffes du cancer. *Bul. Ac. de méd.*, 1891.

voie de développement et d'accroissement rapide. Les noyaux ovoïdes de ces cellules du sarcôme, montraient souvent des figures de division indirecte par deux.

On voit donc, que le tissu greffé, avait continué non seulement à vivre, mais encore à se développer, ainsi que le prouvait la vascularisation de la tumeur et la karyokinèse.

2° Après ablation d'un sein malade, et pendant le sommeil chloroformique, le chirurgien inséra, dans le tissu glandulaire du côté opposé un petit fragment de la tumeur enlevée.

La greffe suivit la même évolution, que pour la première expérience. Cicatrisation de la peau par première intention, peu d'inflammation les premiers jours, et rien d'apparent dans la profondeur ; puis au bout de quelques semaines, un nodule apparut qui évolua comme un néoplasme :

L'examen de la première tumeur, montra qu'il s'agissait d'un épithélioma tubulé du sein ; la deuxième tumeur n'a pas été examinée.

Duplay et Cazin (1), en 1892, firent plusieurs séries d'expérience.

Dans une première série d'expériences, ils inoculèrent dans la cavité péritonéale, dans la vaginale, dans le tissu cellulaire sous cutané, des fragments d'épithélioma, ou de carcinome provenant de l'homme.

Ces fragments provoquaient d'abord une inflammation avec augmentation de volume, faisant croire à la prolifé-

(1) DUPLAY et CAZIN. Les greffes cancéreuses. *Semaine médicale*, 1892.
Cazin. Mode de transmission du cancer. *Thèse de Paris*, 1894.

ration du tissu néoplasique ; mais au bout de quelques temps, les tissus se résorbaient complètement, et à l'examen microscopique on ne retrouvait plus la moindre trace.

2) Dans une deuxième série d'expériences, la tumeur provenait non plus de l'homme, mais d'un animal, et était greffée à des animaux de même espèce ou d'espèce différente ; ainsi un fragment de cancer venant d'une chienne fut greffé sur un autre chien, sur des rats et sur des cobayes, toujours sans résultat positif. Il y avait d'abord inflammation légère puis résorption.

Mayet (1) en 1893 et *Boinet* (2) en 1894 obtinrent tous les deux des résultats positifs sur le rat. Boinet fit des inoculations de tumeurs cancéreuses : squirrhe, encéphaloïde du sein, épithélioma de la lèvre, de la verge, de l'utérus.

1) Sur 40 inoculations intrapéritonéales, surtout chez le rat, il a obtenu une fois la généralisation. Un mois après l'inclusion intrapéritonéale d'un fragment d'un cancer de la verge, l'animal mourut. A l'autopsie on trouva dans le péritoine deux fragments de la tumeur inoculée, quelques nodules sur le foie, et une grosse masse cancéreuse au dessus du centre phrénique.

2) Une quinzaine d'inoculations sous cutanées, ne furent suivies d'aucun résultat positif ; sauf dans le cas où à la suite de l'injection du suc d'un sarcôme, il se déve-

(1) MAYET. Transmission aux animaux du cancer. *Soc. biolog.* 1894.

(2) BOINET. Transmission aux animaux du cancer de l'homme. *Soc. biolog.* 1894.

loppa au point d'inoculation, un noyau cancéreux du volume d'un haricot.

Jamais le cancer ne s'est greffé dans les glandes ou dans les muqueuses, avoisinant les orifices naturels.

Les expériences sur la greffe des tissus pathologiques, tout en étant nombreuses, sont trop discordantes pour en tirer une conclusion certaine. En général la tendance des tumeurs pathologiques greffées est vers la résolution; même quand on examine les cas positifs, on est surpris de trouver avec des organes aussi vivaces comme les cancers, d'aussi maigres résultats. A peine une petite tumeur, de la grosseur d'un pois, d'une allure bénigne, sans grande tendance à augmenter de volume, et n'incommodant en rien le porteur. Et encore pour l'avoir il a fallu recourir à l'injection intraveineuse, où à la greffe péritonéale.

Maintenant s'il fallait résumer toutes les observations précédentes et répondre à la question : Que deviennent les tissus pathologiques transplantés dans l'organisme? Je crois que la réponse doit-être la suivante : Ils se résorbent.

Il y a évidemment des exceptions ; mais à quoi sont elles dues. Nous n'en savons rien.

CONCLUSIONS

1) La transplantation ne donne des résultats positifs, que si le tissu est greffé sur un animal, appartenant à la même espèce que celui qui a fourni la greffe.

2) Les tissus adultes ou embryonnaires, transplantés, persistent et continuent à se développer, dans un seul cas : lorsque dans le tissu greffé, et au moment même de la greffe, il y a des éléments cellulaires en voie de transformation. Ce sont ces éléments seuls qui quoique greffés, c'est-à-dire mis en d'autres conditions que les normales, continuent à se développer et tâchent d'accomplir le cycle de leur évolution.

3) Les tissus pathologiques transplantés, se résorbent la plupart du temps.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

MATHIAS DUVAL

Vu : LE DOYEN,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

GRÉARD.

BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE DEVERDUN & JAGUIN
